

1969

ZUR DIAGNOSTIK
FRONTOBASALER LIQUORFISTELN MIT
INTRATHEKAL APPLIZIERTEN RADIOAKTIVEN
SUBSTANZEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu
BONN

vorgelegt von
JOST RITTER
aus
HALLGARTEN

BONN 1969

ZUR DIAGNOSTIK
FRONTOBASALER LIQUORFISTELN MIT
INTRATHEKAL APPLIZIERTEN RADIOAKTIVEN
SUBSTANZEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu
BONN

vorgelegt von

JOST RITTER

aus

HALLGARTEN

BONN 1969

Angefertigt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Bonn

Referent: Prof. Dr. Dr. R. WÜLLENWEBER

Korreferent: Prof. Dr. med. P. RÖTTGEN

Tag der mündlichen Prüfung: 29. Mai 1969

Aus der Neurochirurgischen Universitätsklinik Bonn

(Direktor: Prof. Dr. med. RÖTTGEN)

Druck: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Inhaltsübersicht

I. Einleitung

Historischer Überblick, Anatomie, klinische Symptome und konventionelle Diagnostik der nasalen Liquorfistel

II. Aufgabenstellung

III. Versuchsdurchführung

A. Tierversuche

- 1) Kaninchenversuche mit Chlorjodpropylinulin-131-J
- 2) Kaninchenversuche mit RIHSA

B. Klinische Untersuchungen

- 1) Untersuchungen mit cisternaler Injektion von Hippuran
- 2) Kontrollgruppe mit intravenöser Injektion von RIHSA
- 3) Untersuchungen mit cisternaler Injektion von RIHSA

C. Labortechnik

- 1) Messung der Blutproben
- 2) Messung der Aktivitätskonzentration im Nasensekret
- 3) Scintigraphie

IV. Untersuchungsergebnisse

A. Tierversuche

- 1) Kaninchenversuche mit Inulin
- 2) Kaninchenversuche mit RIHSA

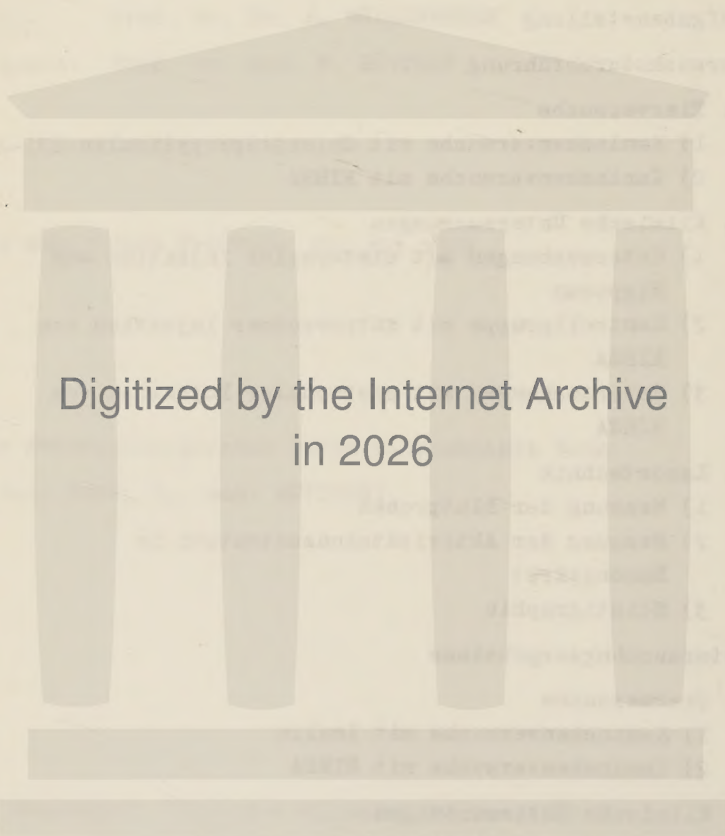
B. Klinische Untersuchungen

- 1) Einfache qualitative Untersuchungen
- 2) Semiquantitative Untersuchungen
- 3) Scintigraphie

V. Diskussion

VI. Zusammenfassung

VII. Literatur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. Einleitung

Frontobasale Schädelbrüche führen in der Regel zur Zerreißung der dura mater am Frakturspalt und stellen damit eine Kommunikation zwischen dem Inneren des Hirnschädels und den Nasennebenhöhlen, also der Außenwelt her. Diese Fistel ermöglicht dem Liquor cerebrospinalis den Abfluß in den Nasenrachenraum und erlaubt pathogenen Keimen, in die Schädelhöhle einzudringen. Der Liquorverlust allein kann zwar intracranielle Unterdruckerscheinungen hervorrufen, führt jedoch in der Regel nicht zu akut bedrohlichen Zuständen. Allerdings macht die Gefahr einer eitrigen Meningoencephalitis, die als Früh- oder Spätkomplikation nach gedeckten wie offenen Schädeltraumen zu schweren cerebralen Dauerschäden oder zum Tode führen kann, die rechtzeitige Diagnose und Behandlung einer Liquorfistel äußerst bedeutsam. Bei vielen Patienten ist weder der klinische noch der röntgenologische Befund eindeutig genug, um den sicheren Nachweis oder den verlässlichen Ausschluß einer Liquorfistel zu gewährleisten, so dass seit langem nach weiteren Hilfsmitteln gesucht wird. Die vorliegende Studie beschäftigt sich mit der Frage, ob die Anwendung radioaktiv markierter Substanzen von zusätzlichem diagnostischem Wert sei.

Zum ersten Male in der Literatur beschreibt BIDLOO im Jahre 1700 einen Fall mit Ausfluß größerer Mengen von Flüssigkeit aus der Nase im Anschluß an eine Kopfverletzung. Im Jahre 1826 wird von MILLER ein ähnlicher Fall von Liquorrhoe berichtet. 1898 wurde von SCHEPPEGRELL über einen Fall mit jahrelanger Liquorrhoe berichtet. 1899 gibt SIR SAINTCLAIR THOMSON dem Krankheitsbild den Namen "Cerebrospinal Rhinorrhoe". 21 Fälle von Liquorfisteln werden von ihm beschrieben. Während man zu jener Zeit eine Behandlung der Liquorfistel weder für möglich noch für aussichtsreich hielt (THOMPSON), gelang 1926 DANDY die erste erfolgreiche Operation einer Liquorfistel.

Die Auffassung, daß die Dura in jedem Falle nach dem Auftre-

ten einer Liquorrhoe geschlossen werden müsse, wird nun von vielen Autoren geteilt (TEACHENOR 1927, CAIRNS 1937, DANDY 1944). ADSON und UHLEIN (1949) empfehlen dagegen wegen der Möglichkeit einer spontanen Heilung mit dem operativen Eingriff etwa acht Wochen zu warten.

Folgende Ursachen kommen für eine Liquorfistel in Frage (Aufstellung nach HÖRBST):

1) Traumen sind die häufigste Ursache einer Liquorfistel. Nach CAIRNS kann sie sich im akuten Stadium des Schädeltraumas, nach dessen Abklingen und im postoperativen Verlauf bemerkbar machen. Ein unterschiedlich langes Intervall zwischen Schädeltrauma und Auftreten der Liquorrhoe wird auch von anderen Autoren beobachtet (TÖNNIS und FROWEIN, BÖNNINGHAUSEN). Der späte Beginn der Liquorrhoe nach gedeckten frontobasalen Verletzungen läßt sich durch die Verlegung der Kommunikation mit Blutkoagel, Hirnoedem oder Knochensequester erklären, so daß die Fistel nach Lösung der Verlegung sehr viel später, nämlich noch nach Wochen auftreten kann (TÖNNIS und FROWEIN). Alle physiologischen Vorgänge, die mit einer Druckerhöhung im intracraniellen Raum einherzugehen pflegen, wie z.B. Husten, Niesen, Pressen usw., können die Eröffnung der Kommunikation bedingen (TÖNNIS, LOFTUS, GROTE und WAPPENSCHMIDT).

Der Bereich wenige Millimeter bis zu einem Zentimeter rechts und links von der crista galli ist wegen des hier sehr dünnen Knochens und der festen Verwachsung mit der dura mater zur Ausbildung einer Liquorfistel nach Schädeltraumen prädisponiert und kann als locus minoris resistentiae aufgefaßt werden (CAIRNS und TÖNNIS, GROTE). Verletzungen des os ethmoidale und der lamina cribrosa verursachen daher immer eine Liquorfistel, die bei Frakturen der lamina cribrosa in den oberen Nasengang und bei Verletzungen des Siebbeines in den oberen und mittleren Nasengang führen.

Nach TÖNNIS und FROWEIN kommt es bei Traumen auf die Stirnhöhlenhinterwand seltener zu Duradefekten und dabei zur na-

salen Liquorrhoe, weil hier die Dura dem Knochen weniger fest aufliege. In solchem Fall gelangt der Liquor durch die Stirnhöhlenhinterwand in die Stirnhöhle und fließt durch die apertura sinus frontalis in den oberen Nasengang ab. Als Rarität wird die nasale Liquorfistel angesehen, die sich bei Verletzungen des os sphenoidale über die Keilbeinhöhle und von dort über den oberen Nasengang ausbildet (LEWIS, CAIRNS).

Weniger selten kommt die Liquorfistel nach Felsenbeinfrakturen vor. Die Kommunikation kann dann über die eröffneten Mastoidzellen, das Mittelohr und die tuba eustachii zustande kommen (ECKER, GHOURALAL, SCHÖNBAUER, BRUNNER, MESZÖLY).

2) Liquorfisteln bei intracraniellen Tumoren: HÖRST beschreibt raumfordernde, expansiv und infiltrierend wachsende Hirn- und Schädelbasisgeschwülste mit Liquorfistel (ERDHELM, DAVIDS, FRIEDMANN, WOLLENBERG, LOCKE, BREGMANN).

3) Zerstörende Prozesse im Bereich der Siebbeinplatte und der vorderen Schädelgrube durch entzündliche Vorgänge und Druckusuren (SHEA, JOHN, LEARMOTTE, WATSON).

4) Liquorfisteln bei basalen Encephalocelen, wobei nach ESCHER die embryonale Anlagestörung die Ursache der späteren Liquorrhoe ist.

5) Liquorfisteln bei angeborenem Defekt und Mißbildungen im Bereiche der lamina cribrosa, die einen Abfluß entlang der Opticusfasern, Lymphgefäße und perineuralen Scheiden des Riechnerven ergeben (THOMPSON, MIGNON, FRANKL, WIGOUROUX).

6) Spontane Liquorrhoe mit unbekannter Genese. Dieser Begriff wird auch als Synonym eines nichttraumatischen Liquorflusses gebraucht (CAIRNS), jedoch gehen die Meinungen über die spontane Liquorfistel vielfach auseinander. Ursachen, wie nichtdiagnostizierte Tumoren und kongenitale Abnormitäten, werden diskutiert (PAGETS, BRUZZONE, LOFTUS, WATSON und PHILLIP).

7) Neben diesen von HÖRBST aufgereihten Ursachen kommt seit einigen Jahren die transsphenoidale Hypophysen- bzw. Sella-punktion in Frage, die vorwiegend aus therapeutischen Gründen zur Isotopenimplantation oder Cystenentleerung raumfordernder Sellaprozesse vorgenommen wird.

Die Diagnose der nasalen Liquorfistel ist in vielen Fällen auf Grund der Vorgeschichte oder des klinischen Befundes leicht zu stellen. Das Abtropfen einer wasserklaren Flüssigkeit aus der Nase und vermehrtes Schlucken wegen des Liquorabflusses in den Rachen sind die häufigsten Hinweise.

Zusätzlicher Anhaltspunkt ist die Verstärkung der nasalen Liquorrhoe beim Vornüberbeugen des Kopfes und beim Pressen. Einige Autoren geben an, daß die Liquorrhoe im Gegensatz zur vasomotorischen Rhinorrhoe stets einseitig sei (HOFFMANN, GRAHAM). Die Zunahme der Tropfenfolge bei Kompression der vena jugularis infolge der dabei auftretenden intracraniellen Drucksteigerung wird von TÖNNIS und FROWEIN als weitere Diagnosemöglichkeit empfohlen. Durch die schlechteren Abflußbedingungen der höher gelegenen Stirnhöhlenhinterwand bedingt soll ein zeitweises Fehlen mit plötzlichem Ausfluß größerer Liquormengen eher für eine Stirnfistel sprechen, während eine Fistel im Siebbeinbereich ein kontinuierlicheres Tropfen zur Folge habe (DANDY). Die Menge des abfließenden Liquors ist sehr unterschiedlich und läßt keine Rückschlüsse auf die Heilungstendenz, den Schweregrad der Verletzung oder auf die Infektionsgefahr zu. In vielen Fällen fehlen subjektive Erscheinungen oder sind so geringfügig, daß erst eine der bedrohlichen Komplikationen zur Diagnose leitet: Meningitis, Pneumatocele und Hirnabzeß führen oft erst nach Jahren zur Krankenhausaufnahme, wobei die Meningitis die häufigste Komplikation darstellt.

Die Röntgenuntersuchung steht heute als diagnostische Hilfe weitgehend im Vordergrund. Man wendet sie in jedem Falle an, zumal die verfeinerten Methoden der Tomographie und

stereoskopischen Aufnahmetechnik sehr aufschlußreich sind (TÖNNIS, GROTE, THUN). Die röntgenologisch sichtbare Pneumatocele gilt als sicherer Hinweis für einen bestehenden Duradefekt (TÖNNIS, FROWEIN).

TENG und Mitarbeiter (1963) berichten über einen Fall, bei dem durch intranasale Injektion von Pantopaque als Kontrastmittel eine Liquorfistel im Röntgenbild gut zur Darstellung kam. Dieses Verfahren wurde erstmals von JUNGMAHN und PEYSER 1963 angewendet. Der Vorteil dieser röntgenologischen Methode soll offensichtlich darin liegen, daß die Diagnose und Defektlokalisation unabhängig vom Liquorabfluß ist.

Alle weiteren bisher angewendeten Hilfsmethoden setzen voraus, daß zur Zeit der Untersuchung der Liquor durch die Fistel abgeht. Hierher gehören zunächst die rhinoskopischen Methoden, die verschiedentlich angegeben werden:

Die Rhinoskopie zur Beurteilung der Schleimhäute (bei Liquorrhoe keine Schleimhautveränderungen im Gegensatz zu Schleimhauterkrankungen (BÖNNINGHAUSEN)),
das Einblasen von Jod-Stärkepulver nach Lateralverdrängung der mittleren Muschel (VOGEL),
die Einführung eines Seiffertballons in den Nasen-Rachen-Raum, um nach Bestäuben der Gegenseite mit Sulfothiazolpulver durch Aspiration einen Liquorfluß zu produzieren (MIODONSKI),
die Behandlung der Nasenschleimhaut mit Fluoreszin (FRIEDBERG) oder Karmin (ADSON),
die Tamponade des ostium sphenoidale zur Differenzierung einer Keilbeinhöhlenfistel von einer Ruptur der lamina cribrosa (HIRSCH) und
die Beobachtung des pulsierenden Lichtreflexes (NOVOTNY).

Bei einer weiteren Gruppe soll der Liquor aufgefangen und anhand seiner chemischen Bestandteile identifiziert werden (Eiweißbestimmung, Zucker- und Kochsalznachweis, Goldsol- und Mastixreaktion, HÖRST). CRANDALL empfiehlt den Nach-

weis von Zucker, da nur der Liquor zuckerhaltig sei und die Fehlingsche Lösung zu reduzieren vermöge. Ebenfalls auf dem Nachweis von Zucker beruht das von KELLER und BRUHN als einfache diagnostische Methode empfohlene Hilfsmittel: Die im Handel als Glucotest, Clinistix o.ä. bezeichneten Glucoseteststreifen werden durch nasal abtropfenden Liquor blau gefärbt. Hingegen stellten CROW und Mitarbeiter fest, daß sich bei länger anhaltender Infektion der Schleimhäute im Drüsensekret Zucker nachweisen lasse. Selbst im normalen Nasensekret konnten Zuckerwerte nachgewiesen werden, die die Liquorbestimmung allein anhand des Zuckergehaltes fraglich erscheinen lasse (BECH und MARX).

Da der Liquor keine derartig spezifisch und chemisch genügend leicht nachweisbare Eigenschaften besitzt, daß man ihn vom Nasenschleimhautsekret in jedem Falle zu unterscheiden vermag, ging man dazu über, ihm gut erkennbare - meist körperfremde - Stoffe beizumengen. Sehr gebräuchlich waren die Methoden der Farbstoffpassagen, die nicht nur zur Diagnose, sondern auch zur Feststellung des Fistelausganges und Seitenlokalisation dienen können und auch intraoperativ bei endonasalem Vorgehen angewendet wurden (DOHLMANN). Es wurde empfohlen, den Liquor mit lumbal oder cisternal instilliertem Indigokarmin (RIECHERT, ADSON, KALLE und DUBOS, HÖRBST), Methylenblau (HÖRBST, DENNECKE), Cystochrome (DOHLMANN) oder Phenolsulftalein (AUBRY) anzufärben. Etwa nach 15 Minuten tritt die Verfärbung des nasal abtropfenden Liquors ein und hält drei bis vier Stunden an. Die Anwendung dieser Farbstoffmethoden ist jedoch nicht ungefährlich, da verschiedentlich Unverträglichkeitserscheinungen beobachtet wurden (VAN EYCK, THUN). JENSEN und Mitarbeiter berichten, daß es nach eigener Erfahrung und auf Grund von Umfragen bei hundert Kollegen sehr oft nach Farbstoffapplikationen in den Liquor vor allem in den Lumbalraum zu wochenlang anhaltenden schweren Störungen, wie Meningismus, Bewußtseinsstörungen und motorischen wie sensiblen Ausfällen der unteren Extremitäten, gekommen sei. Es wurde daher eine

sorgfältige Durchmischung des Farbstoffes mit dem Liquor zur genügenden Neutralisierung der sauren Farbstoffe empfohlen.

1956 berichten CROW und Mitarbeiter von einem Fall, bei dem durch den Isotopentest eine Liquorfistel diagnostiziert und der Defekt lokalisiert werden konnte. Er injizierte 200 μ Ci Na^{24} in ein bis zwei Milliliter Natriumchlorid cisternal und fing die radioaktive Substanz in Tupfern auf, welche endonasal möglichst nahe an die Unterseite der Schädelbasis und an die Ostien der Nasennebenhöhlen herangebracht worden waren. Die gleiche Technik wurde von KLINE und Mitarbeitern 1964 beschrieben, ohne daß sie von der Anwendung des Testes an Patienten berichten. Wegen des langsameren Überganges des großmolekularen Albumins vom Liquor in das Blut empfiehlt dieser Autor, statt Na^{24} die Verwendung von Jod 131 markiertem menschlichem Serum-Albumin (RIHSA). Dadurch würden Störungen ausgeschlossen, die durch die Anreicherung der endonasal gelegenen Tupfer mit Isotopen entstehen, die aus dem Blutstrom stammen. WILCKE verwendete 1966 bei seinen acht Fällen 15 μ Ci J^{131} -RIHSA. Er stellte bei sechs Untersuchungsfällen ein positives Ergebnis des Isotopentestes fest, bei den restlichen drei Fällen schloß er auf Grund des Testes eine Liquorfistel aus.

II. Aufgabenstellung

Die vorliegenden Untersuchungen sollten methodische Grundlagen schaffen, mit deren Hilfe eine frontobasale Fraktur mit Liquorfistel durch Anwendung von radioaktiv markierten Substanzen, die in den Liquorraum eingebracht werden, diagnostiziert werden kann. Dabei galt es festzustellen, ob ein solcher Test vor allem dann zusätzliche Sicherheit bietet, wenn klinischer und röntgenologischer Befund nur zweifelhafte Hinweise geben.

Folgende Gesichtspunkte wurden beachtet:

- 1) Die Verträglichkeit verschiedener radioaktiv markierter Substanzen nach intravenöser bzw. intrathekaler Applikation.
- 2) Die Beobachtung des pharmakologischen Verhaltens dieser Substanzen innerhalb des Organismus soweit wie notwendig, d.h. die Berücksichtigung der Resorption dieser Substanzen aus dem Liquorraum in den Blutkreislauf und das Auftreten dieser Substanzen im Nasensekret unter physiologischen Bedingungen und bei pathologischen Zuständen (Liquorfistel).
- 3) Die Auswahl und klinische Erprobung einer geeigneten Testsubstanz unter Berücksichtigung der Pharmakodynamik.
- 4) Die Entwicklung der Methode, d.h. ihre Anwendung am Patienten, ihre Labortechnik und Auswertung.

III. Versuchsdurchführung

A. Tierversuche

- 1) Kaninchenversuche mit Chlorjodpropylinulin- ^{131}J

Zwei etwa drei Kilogramm schweren Kaninchen wurden 0,4 ml mit 90 $\mu\text{Ci J}^{131}$ markiertes Inulin bei einer spezifischen Aktivität von 18,9 $\mu\text{Ci }^{131}\text{J}/\text{mg}$ Inulin in einem Fall durch Cisternalpunktion, im anderen Fall durch Lumbalpunktion injiziert. Die Punktion wurde

ohne Narkose durchgeführt, um pharmakologische Kombinationseffekte zu vermeiden. Innerhalb von vier Stunden wurden alle 60 Minuten insgesamt vier Blutproben von jeweils 0,2 ml Vollblut aus einer Ohrvene entnommen.

2) Kaninchenversuche mit RIHSA

- a) Verwendung von handelsüblichem mit J^{131} etikettiertem menschlichen Serumalbumin.
Zwei Kaninchen wurde 0,1 ml RIHSA (Radiojodinated human serum albumin) mit einer Aktivität von 16 μ Ci cisternal injiziert. Innerhalb von 48 Stunden wurden sechs Blutproben zu je 0,2 ml entnommen.
- b) Verwendung von mit J^{131} etikettiertem menschlichem Serumalbumin, präpariert mit Hilfe von Chloramin-T nach der Methode von GREENWOOD, HUNTER und GLOVER, nach der Modifikation von ENTZIAN und DOHR. Einem Kaninchen wurde 10 ml RIHSA injiziert. Die Aktivität betrug 16,5 μ Ci bei einer Aktivitätskonzentration von 1,65 μ Ci/ml. Drei Blutproben wurden in derselben Weise wie früher beschrieben entnommen. Nach 90 Minuten starb das Kaninchen nach Kramp fzuständen, so daß der Versuch abgebrochen wurde.

B. Klinische Untersuchungen

1) Untersuchungen mit cisternaler Injektion von Hippuran

Neun Patienten wurden präoperativ, zwölf Patienten postoperativ cisternal Hippuran (J^{131} markierte Hippursäure) in den Liquorraum injiziert. Die spezifische Aktivität lag bei 0,2 μ Ci/mg Hippuran bei einer Konzentration von 0,5 μ Ci/ml. Die Injektionsmengen betrugen 1,5 bis 2,5 ml bei Aktivitäten von 50 bis 100 μ Ci. Vom Punktionszeitpunkt ab wurden jeweils nach 5, 15, 30, 45, 90, 145, 190 und 235

Minuten zwei Blutproben zu je 0,5 ml entnommen. Ebenfalls zum Zeitpunkt der Punktion wurden Tupfer (s. Labortechnik) in den linken und rechten Nasenraum eingelegt. Die Tupferpaare wurden jeweils nach 45 Minuten ausgetauscht, so daß während der gesamten Untersuchungszeit von 235 Minuten fünf Tupferpaare benötigt wurden. Die Verwendungszeit der Tupfer von 45 Minuten wurde gewählt, um einen genügenden Feuchtigkeitssuwachs der Tupfer zu erhalten. Andererseits mußte die Verweildauer kurz gehalten werden, um mit vielen Einzelwerten ein möglichst genaues Bild von den wechselnden Aktivitätskonzentrationen im Nasensekret zu gewinnen. Die Patienten wurden angehalten, kurz nach der Punktion und zwischen dem Tupferwechsel so viel wie möglich umherzulaufen oder im Bett aufrecht zu sitzen, um eine gute Durchmischung der Isotopensubstanz zu erreichen und den Fistelvorgang zu provozieren.

2) Kontrollgruppe mit intravenöser Injektion von RIHSA

Insgesamt fünf Patienten wurde 0,5 bis 1,0 ml RIHSA bei einer durchschnittlichen Aktivität von 60 μ Ci i.v. injiziert. Bis auf die Injektionsweise unterschied sich der Untersuchungsablauf nicht von den bisher mit Hippuran angewendeten Methoden. Die Kurven ergeben sich einmal aus den Tupferaktivitäten zu bestimmten Meßzeiten, zum anderen aus dem Quotienten von Aktivität des Nasensekretes: Serumaktivität zur Darstellung der Relation Nasensekret/Serumaktivität.

3) Untersuchungen mit cisternaler Injektion von RIHSA

Die cisternal zugeführten Mengen von RIHSA betrugen 0,2 bis 0,8 ml mit Aktivitäten zwischen 50 und 80 μ Ci. Die spezifische Aktivität betrug 2 - 4 μ Ci/mg Albumin. Der Nasenausgang wurde verbunden, um Austrocknungseffekte der Tupfer durch die Luftzirkulation während der Atmung zu verhindern. Im übrigen wurde die Untersuchungsweise bei Verwendung von RIHSA nicht weiter verändert. Die Unter-

suchungsdauer betrug bis zu 125 Stunden; bis zu 10 Tupferpaare und acht Blutproben wurden gemessen.

C. Labortechnik

1) Messung der Blutproben

Die bei den Tierversuchen und Patientenuntersuchungen entnommenen Vollblutproben (vom Kaninchen 0,2 ml, vom Patienten 0,5 ml) wurden in Präparateschälchen von 2 . 5 cm Durchmesser bis zur Gewichts- und Aktivitätskonstanz getrocknet. Die Impulsrate wurde mit dem Zählgerät FH 49 (Fa. Friesecke und Höpfner) und einem Methandurchflußzähler durch Fenstermessung untersucht. Die vor Beginn durchgeführte Nulleffektmessung der Probenschälchen erfolgte über die Dauer von fünf Minuten und die Impulsmessung der während des Versuches abgenommenen Proben drei Minuten lang, wenn ein Handprobenmesser verwendet wurde. Bei Benutzung des automatischen Probenwechslers betrug die Impulsvorwahl 100 Impulse bei der Nulleffektmessung, bei der Probenmessung 1000 Impulse.

2) Messung der Aktivitätskonzentration im Nasensekret (=AN)

a) Einfache qualitative Untersuchungen

Um die gegebenenfalls in den Nasenraum gelangenden radioaktiven Substanzen zur Messung auffangen zu können, wurden aus neurochirurgischen Operationswattestreifen quadratische Watteplatten mit einer Kantenlänge von zwei Zentimetern hergestellt. Diese in solcher Weise angefertigten viereckigen flachen Tupfer wurden zu einem Rechteck von zwei Zentimetern Länge und einem Zentimeter Breite gefaltet und nach vorheriger Messung des Nulleffektes in den rechten und linken Nasenraum zum Zeitpunkt der Punktion eingelegt. Zur Messung der Aktivitätskonzentration des Nasensekretes wurde jeder Tupfer nach Abnahme in einem Meßschälchen flach ausgebreitet und nach Trocknung in gleicher Weise wie die Blutproben gemessen.

b) Messung bei semiquantitativen Untersuchungen

Zusätzlich zu dem bisher angegebenen Untersuchungsablauf wurde die Gewichtsbestimmung der Tupfer eingeführt, d.h. die Tupfer wurden vor der Untersuchung und unmittelbar nach der Abnahme auf 10^{-4} g genau gewogen, um die Gewichtszunahme der Tupfer während der 45 Minuten im Nasenraum zu bestimmen. In der Zeit zwischen Abnahme und Wägung der aus den Nasengängen entnommenen Tupfer wurden die Tupferpaare zur Vermeidung eines Feuchtigkeitsverlustes durch Verdunstung in einer feuchten Kammer transportiert und verwahrt, welche aus einem geschlossenen Petri-Schälchen bestand, das zur Hälfte von mit Wasser getränktem Zellstoff angefüllt war. Die gemessene Aktivität der Tupfer wurde pro Minute und 0,1 g Gewichtszunahme berechnet und in der Kurve entsprechend verwertet.

3) Szintigraphie

a) Szintigraphische Untersuchungen im Tierversuch

Während der Versuchszeit wurden pro Stunde jeweils vier Szintigramme angefertigt. Die Kaninchen wurden in Bauchlage auf ein Untersuchungsbrett gebunden, um mit dem Scanner den ganzen Tierkörper von dorsal her mit einer Zeilenhöhe von drei Millimetern und einer Geschwindigkeit von 2×8 mm/sec zeilenförmig abtasten zu können. Der nicht fokussierende Einsatz des fünf Zentimeter dicken Kolimators hatte eine zylindrische Öffnung von zwei Zentimetern im Durchmesser.

b) Szintigraphische Untersuchungen der Patienten

Von allen Patienten, bei denen ein Transport in den Untersuchungsraum möglich war, wurden Szintigramme hergestellt. Als Szintigraph wurde das gleiche Gerät benutzt, das bei den unter A. 1) beschriebenen Tierversuchen verwendet wurde. Der Kopf des auf dem Rücken liegenden Patienten wurde von der Seite her zeilen-

förmig mit einer Geschwindigkeit von $2 \times 8 \text{ mm/sec}$ und einem Zeilenabstand von drei Millimetern abgetastet. In einigen Fällen wurden zur Lokalisation von Konzentrationsanhäufungen in bestimmten Bereichen neben der seitlichen Abtastung auch anterior - posteriore Bilder aufgenommen.

IV. Untersuchungsergebnisse

A. Tierversuche

1) Kaninchenversuche mit Inulin

Die den Kaninchen intrathekal applizierten $0,4 \text{ ml}$ Inulin mit einer Aktivität von $90 \mu\text{Ci J}^{131}$ wurden von den Tieren sehr gut vertragen. Innerhalb einer Beobachtungszeit von 14 Tagen ließen die Kaninchen keinerlei Veränderungen erkennen.

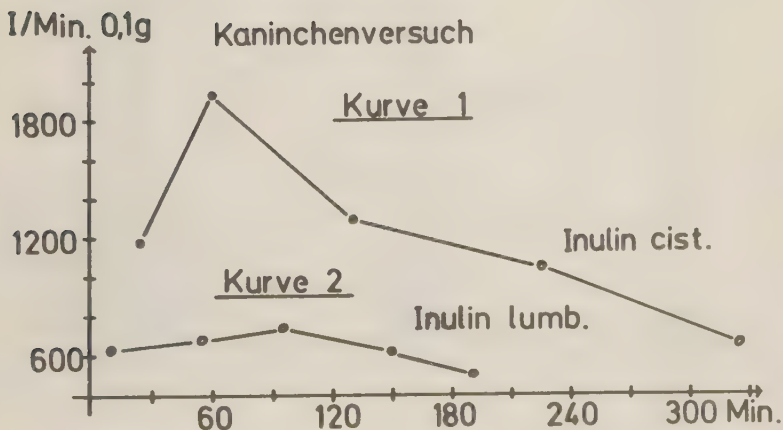


Abb. 1: Kaninchenversuch. Aktivitätskonzentration im Blut nach cisternaler (Kurve 1) und lumbaler (Kurve 2) Applikation von Inulin.

Die Kaninchenszintigramme nach 20 Minuten, vier und sieben Stunden nach lumbaler Injektion von 50 μ Ci J^{131} -Inulin zeigen eine rasche Verteilung im gesamten Liquorraum. Schon nach 20 Minuten wird auch intracraniell eingeströmte Aktivität registriert. Nach vier Stunden, besonders ausgeprägt nach sieben Stunden, ist eine deutliche Aktivitätsablagerung in der Blasengegend zu erkennen.

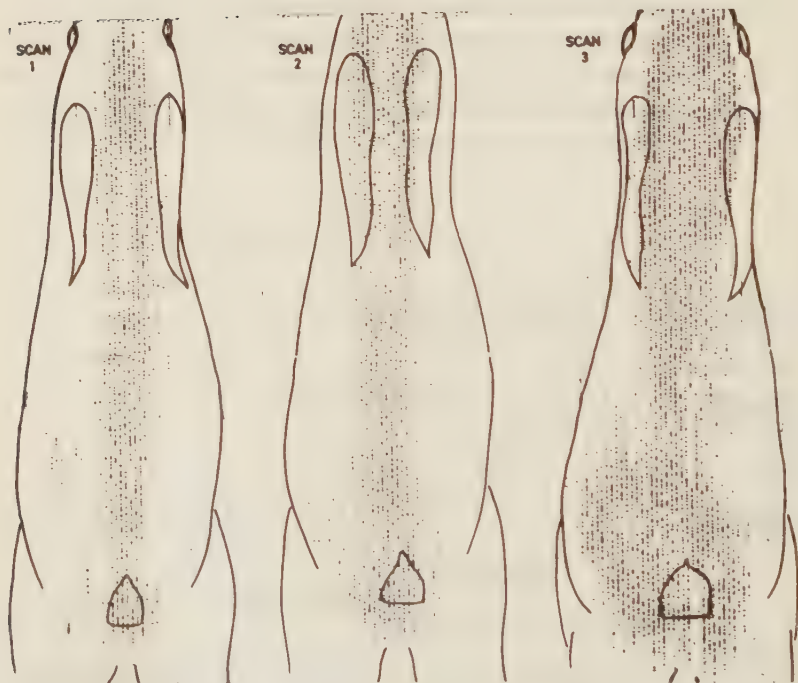


Abb. 2: Kaninchenszintigramme. Verteilung des radioaktiv markierten Inulins im Tierkörper 26 Minuten (Scan 1), vier (Scan 2) und sieben Stunden (Scan 3) nach lumbaler Injektion.

2) Kaninchenversuche mit RIHSA

Die dem Liquorraum zugeführten 0,1 ml RIHSA mit einer Aktivität von 60 μ Ci wurden von den Kaninchen ebenfalls ohne irgendwelche Nebenerscheinungen vertragen. Die Blutkonzentrationskurve (Abb. 3, Kurve 3) zeigt einen Anstieg der Kurve, die ihren größten Wert erst nach etwa fünf Stunden erreicht. Die Ausscheidung des Albumins erfolgt mit einer zunächst steilen, dann immer flacher werdenden Kurve. Nach 48 Stunden ist die Aktivität noch dreimal so hoch wie nach der ersten Stunde. Daraus ergibt sich gegenüber dem Inulin eine sowohl im Liquor als auch im Blute wesentlich längere Verweildauer.

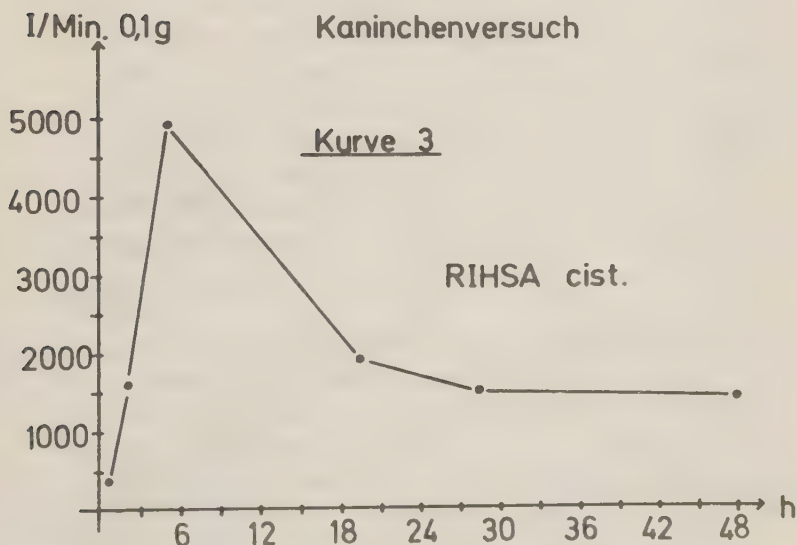


Abb. 3: Kaninchenversuch: Aktivitätskonzentration im Blut nach cisternaler Applikation von RIHSA.

B. Klinische Untersuchungen

- 1) Einfache qualitative Untersuchungen. Testsubstanz J^{131} -Hippuran (Ortho-jod-hippursäure).

Fall 1: A.M., 25 J., klinische Diagnose: Traumatische frontobasale beidseitige Liquorfistel.

Operationsbefund (3.5.67): Rechtsseitiger Duradefekt, fraglicher Defekt links.

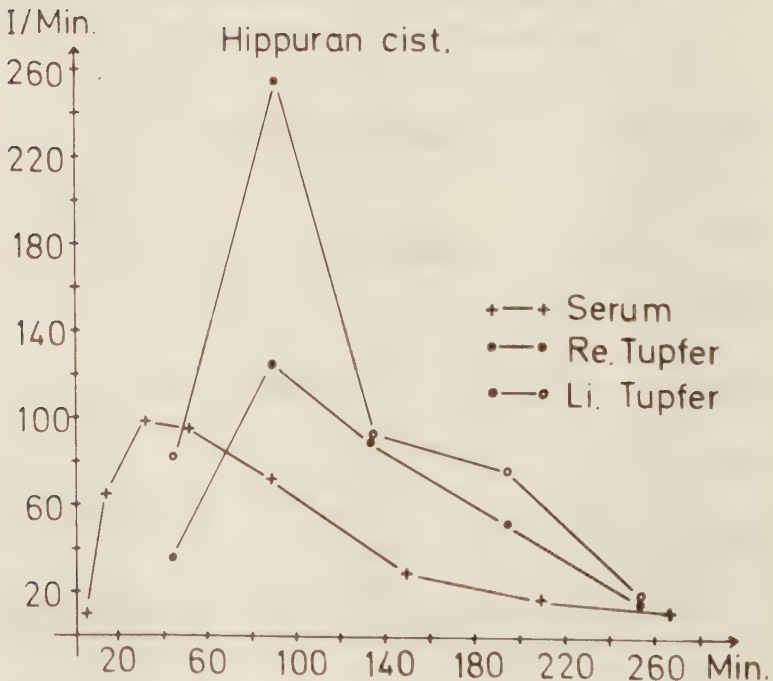


Abb. 4: Fall 1. Aktivitätskonzentration im Serum und Nasensekret nach cisternaler Applikation von Hippuran.

Postoperativer Isotopentest (Abb. 4) vom 17. 5. 65:
Maximum der Radioaktivität im Blut (= A. Bl. _{max.})
ca. 40 Minuten nach Injektion. Aktivitätsmaximum des
Nasensekretes (= A. NAS. _{max.}) beiderseits 10 bis 50
Minuten nach A. Bl. _{max.} . Seitendifferenzen der beiden
ersten Tupferpaare von etwa 100 % li > re..

Beurteilung: Die Seitendifferenzen in den ersten
1 1/2 Stunden sind verdächtig auf eine Liquorfistel,
die niedrige Anfangsaktivität des Nasensekretes und
die Lage des A. NAS. _{max.} hinter dem A. Bl. _{max.} spre-
chen jedoch gegen eine Fistel.

Fall 2: A. A., 27 J., klinische Diagnose: Weichteil-
wunden im Gesicht, Ober- und Unterkieferfraktur,
frontobasale Liquorfistel links. Operationsbefund
(20. 4. 65): Frontobasale Liquorfistel links, keine
Beurteilung der vorderen Schädelgrube rechts.

Postoperativer Isotopentest (Abb. 5) vom 13. 7. 65:
A. Bl. _{max.} 25 Minuten post inject.. A. NAS. _{max.} rechts
nach 45 Minuten bzw. innerhalb der ersten Meßphase,
links nach 90 Minuten, d.h. innerhalb der zweiten
Meßphase. Seitendifferenz nur des ersten Tupferpaares
re > li um etwa 60 %. Die Aktivitätskonzentrationen
aller Werte des Nasensekretes liegen über den Blut-
werten.

Beurteilung: Keine pathologisch verwertbare Seiten-
differenz. Auf Grund der frühzeitigen Lage des
A. NAS. _{max.} rechts und der Impulshöhe des Anfangs-
wertes der rechten Kurve müßte eine nasale Liquor-
fistel rechts angenommen werden, obgleich drei Mo-
nate vorher die Fistel operativ sicher verschlossen
wurde.

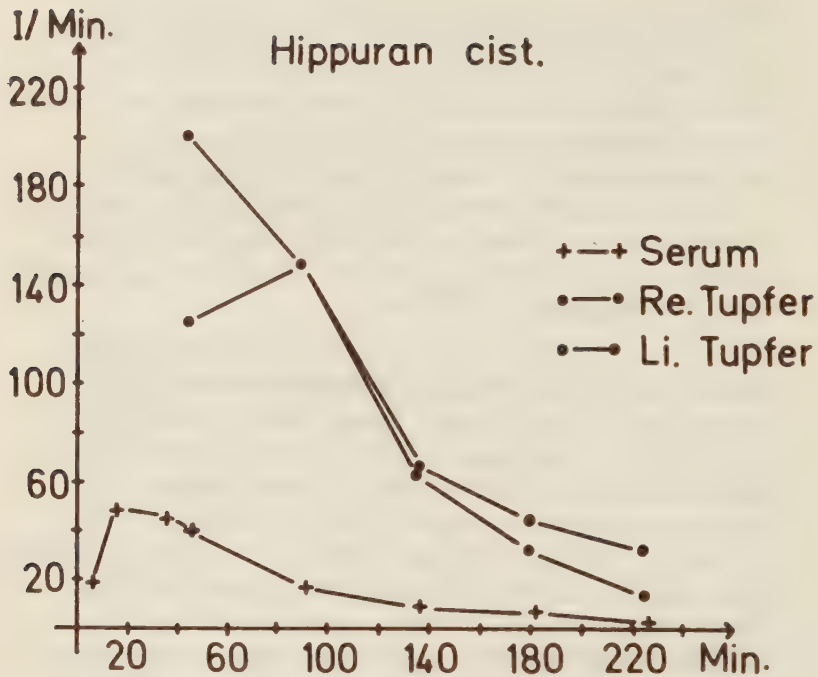


Abb. 5: Fall 2. Aktivitätskonzentrationen des Serums und Nasensekretes nach cisternaler Applikation von Hippuran.

Fall 3: J. F., 41 J., klinische Diagnose: Hypophysen-tumor. Isotopentest (Abb. 6) vom 16. 10. 65: A.Bl. ^{max.} etwa 60 Minuten post inject.. Die Impulsraten fast aller Nasentupfer liegen unter denen des Blutes. Beurteilung: Die sehr niedrige A. NAS. schließt eine pathologische Aktivitätsanreicherung in der Nase mit weitgehender Sicherheit aus, allerdings können Seiten-

differenzen deshalb nicht beurteilt werden.

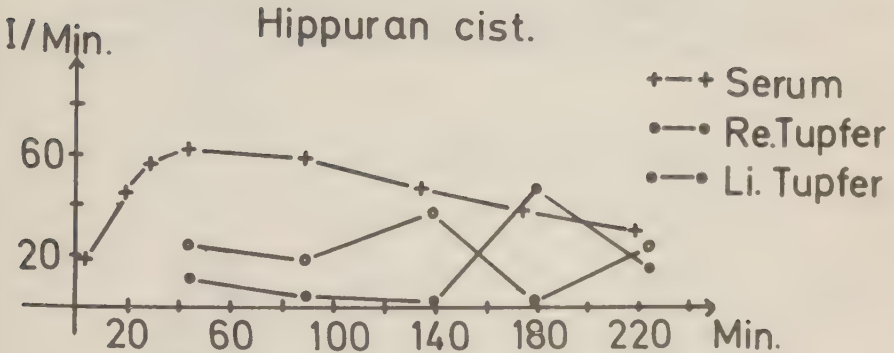


Abb. 6: Fall 3. Aktivitätskonzentrationen im Serum und Nasensekret nach cisternaler Applikation von Hippuran.

2) Semiquantitative Untersuchungen

a. Untersuchungen mit J^{131} -Hippuran an Kontrollpatienten ohne Fistel

Fall 4: S. M., 43 J., klinische Diagnose: Unklarer cerebraler Prozeß, Opticusatrophie.

Isotopentest (Abb. 7) vom 27. 11. 65: A. Bl. $\max.$ ca. 60 Minuten post inject.. A. NAS. $\max.$ rechts ca. 40 Minuten nach A. Bl. $\max.$, links nicht beurteilbar (Austrocknungseffekt). Seitendifferenzen des zweiten und vierten Tupferpaares von weniger als 30 %. Alle Werte der Nasensekret/Serum-Relation sind größer als eins.

Beurteilung: Die A. NAS. $\max.$ sind nicht deutlich ausgeprägt. Der dritte linke Aktivitätswert des Nasensekretes liegt derart außerhalb des sonstigen

Kurvenverlaufes, daß dieser Wert als Austrocknungseffekt anzusehen ist. Die Seitendifferenzen sprechen gegen eine Aktivitätsanreicherung des Nasensekretes im Gegensatz zu den hohen Nasensekret:Serum-Relationswerten. Wegen der schwankenden Meßwerte ist eine sichere Beurteilung der Kurve nicht möglich.

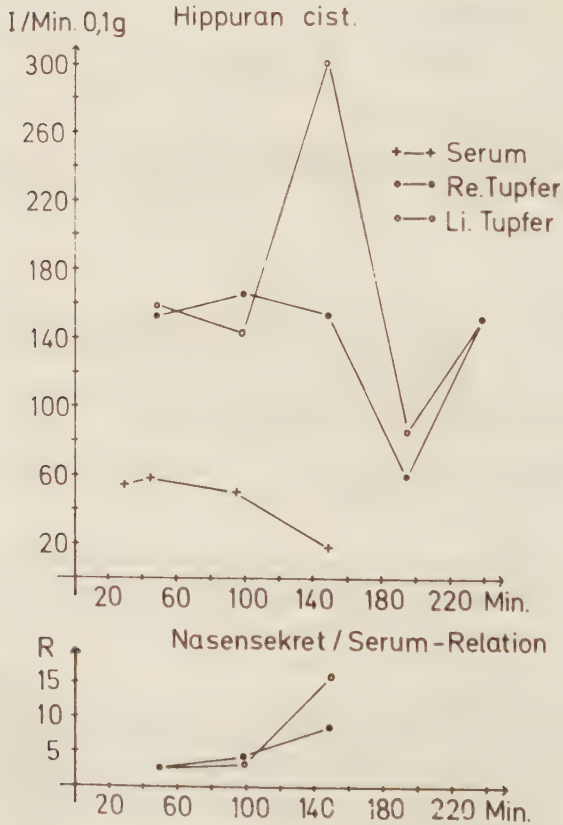


Abb. 7: Fall 4. Aktivitätskonzentration im Serum und Nasensekret nach cisternaler Applikation von Hippuran.

b. Untersuchungen mit J^{131} -Hippuran an Kontrollpatienten mit einer Fistel

Fall 5: J. W., 40 J., klinische Diagnose: Massive linksseitige Liquorrhoe nach Impressionsfraktur des Stirnbeins, mit Duraverletzung bei contusio cerebri.

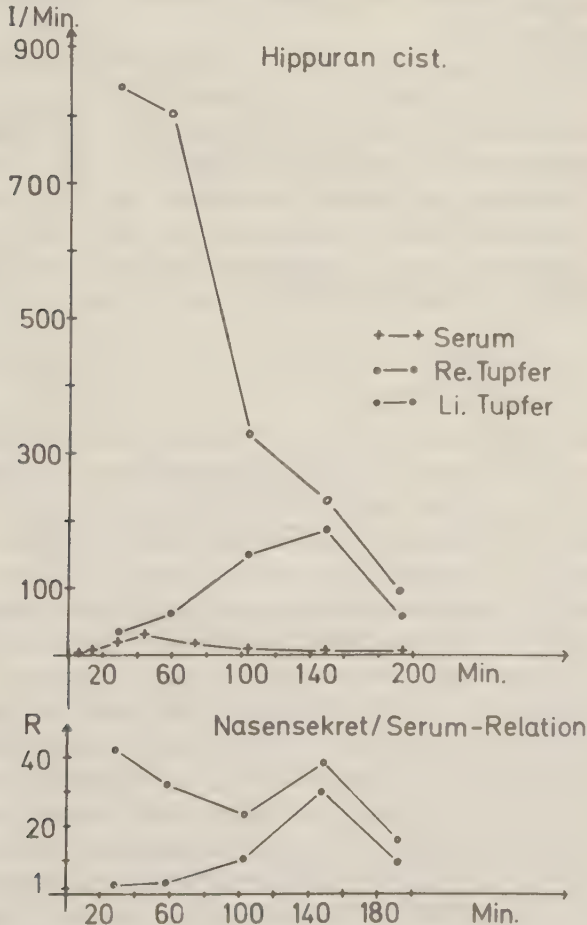


Abb. 8: Fall 5. Aktivitätskonzentration im Serum und Nasensekret nach cisternaler Applikation von Hippuran.

Präoperativer Isotopentest (Abb. 8) vom 30. 10. 65:
 A. Bl. max. 45 Minuten post inject.. A. NAS. max. links
 15 Minuten eher, d.h. in der ersten Meßphase, rechts
 100 Minuten später. Seitendifferenzen der ersten drei
 Tupferpaare li > re von über 100 %, maximal im ersten
 Tupferpaar von 700 %. Die Nasensekret/Serum-Relationen
 liegen während der ganzen Untersuchungszeit zwischen
 1,6 und 42.

Beurteilung: Die noch vor dem Blutaktivitätsmaximum
 liegende frühzeitige und hohe A. NAS. max. links, die
 ausgeprägte Seitendifferenz und die anfänglich über-
 höhten und im weiteren Verlauf steil abfallenden Im-
 pulswerte der linken Tupferkurve und die hohen Nasen-
 sekret/Serum-Relationen beweisen mit ausreichender
 Sicherheit eine linksseitige Liquorfistel. Typisches
 Beispiel eines positiven Fisteltestes.

c. Untersuchungen an Kontrollpatienten mit i.v. appli-
 ziertem J^{131} -RIHSA

Zur Untersuchung der Aktivitätsanreicherung des Nasen-
 sekretes, die auf physiologischem Wege zustandekommt,
 wurde sieben Patienten RIHSA i.v. injiziert. Die
 Aktivitätskonzentrationen in den gewogenen Nasen-
 tupfern wurden zur Auswertung auf 0,1 g Serum bezogen
 unter Berücksichtigung des Hämatokrits. Dabei ergab
 sich bei allen sieben Untersuchungen ein weitgehend
 gleichartiges Kurvenbild, für das die Kurve auf Ab-
 bildung 9 in jeder Beziehung charakteristisch ist.
 Schon innerhalb der ersten Stunde ist Radioaktivität
 im Nasensekret nachzuweisen, das Maximum wird in den
 ersten zwei Stunden erreicht. Die Kurven der Nasen-
 sekret/Serum-Relation liegen grundsätzlich unter dem
 Wert eins bzw. erreichen den Wert eins in allen
 sieben Fällen (56 Meßwerte) nur dreimal. Auffällige
 Aktivitätsschwankungen im Nasensekret in den ersten
 fünf Stunden und konstanter, nahezu paralleler Ver-

lauf der Kurvenabschnitte zwischen der fünften und neunzigsten Stunde.

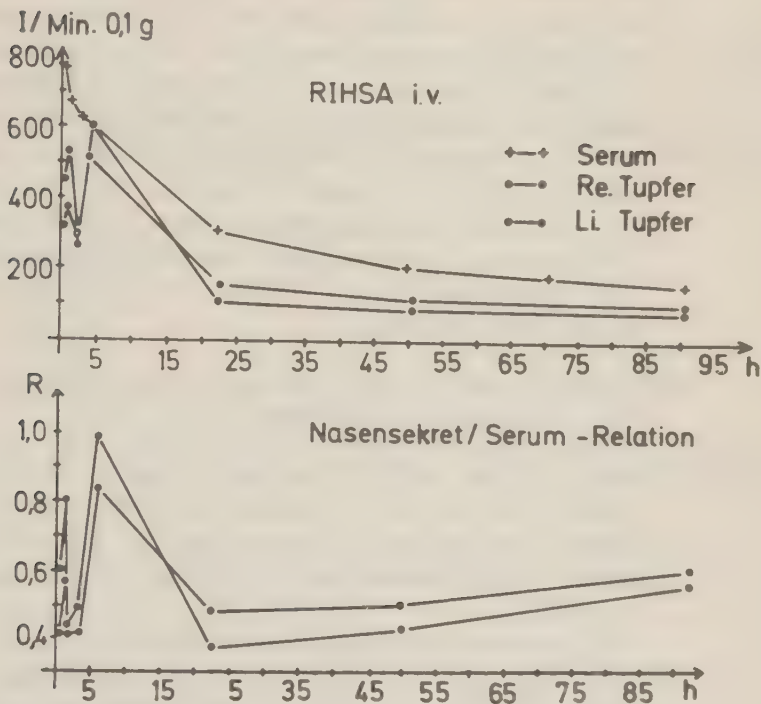


Abb. 9: Aktivitätskonzentrationen im Serum und Nasensekret nach intravenöser Applikation von RIHSA.

Auswertung: Die Radioaktivität des in den Blutkreislauf injizierten RIHSA ist nach 30 bis 60 Minuten im Nasensekret nachzuweisen, und der Maximalwert wird innerhalb der ersten zwei Stunden erreicht. Auch die höchsten gemessenen Aktivitätswerte überstiegen in unserer Versuchsanordnung die Aktivitätskonzentrationen im Blut nie; sie erreichen die Werte der Blutkonzentrationen selten, d.h. sie liegen meist deutlich darunter. Möglicherweise laufen die wechseln-

den Aktivitätskonzentrationen im Nasensekret mit einer wechselnden Eiweißzusammensetzung bzw. Konzentration des Nasensekretes parallel, da offensichtlich der Eiweißgehalt wechseln kann: Drei zu verschiedenen Zeitpunkten durchgeführte Bestimmungen des Gesamteiweißes im Nasensekret an ein und derselben Person lieferten Werte von 0,27 g%, 3,0 g% und 1,63 g%. Mit diesen Ergebnissen taucht die später noch diskutierte Frage auf, auf welchen anderen Wegen die Anreicherung im Nasensekret erfolgt, wenn die Aktivitätskonzentration im Nasensekret die Blutwerte nach intrathekalen Applikation übersteigt.

- d. Untersuchungen mit J^{131} -RIHSA, cisternale Injektion, Kontrollpatienten ohne Fistel.

Fall 6: B. H., 23 J., klinische Diagnose: Oberkieferfraktur, Weichteilverletzungen des Gesichtes, komplizierte Fraktur des os frontale rechts, Liquorfistel rechts. Operationsbefund (4. 4. 66): Beidseitiger Duradefekt.

Postoperativer Isotopentest (Abb. 10) vom 20. 6. 66: A. Bl. max. 28 Stunden, A. NAS. max. beiderseits eine Stunde nach der Injektion. Aktivitätskonzentrationen im Nasensekret teilweise im Bereich des Nulleffektes. Die Nasensekret/Serum-Relation beträgt in den ersten vier Stunden rechts und links zwischen 1,2 und 7,1. Auswertung: Trotz einzelner relativ hoher Anfangswerte der Nasensekret/Serum-Relationen bietet sich wegen der insgesamt geringen Aktivitätskonzentrationen im Nasensekret kein verwertbarer Anhalt für eine Liquorfistel.

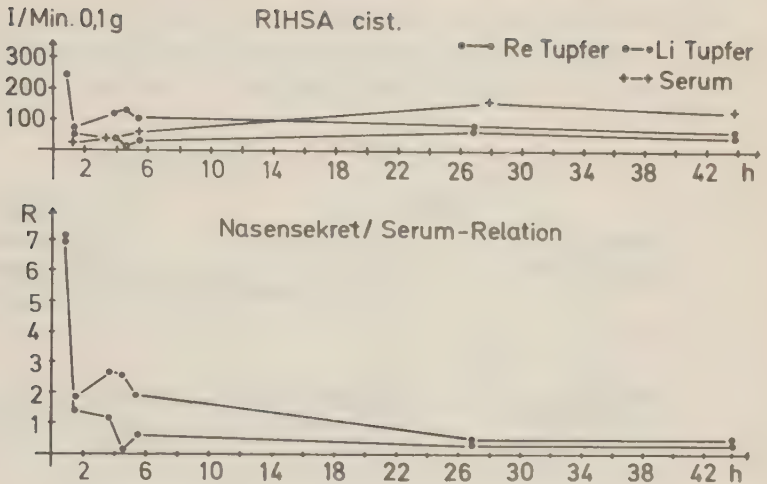


Abb. 10: Fall 6. Aktivitätskonzentration im Serum und Nasensekret nach cisternaler Applikation von RIHSA.

Fall 7: W. H., 16 J., klinische Diagnose: Schädelbasisbruch mit frontobasaler rechter Liquorfistel. Operationsbefund (15. 11. 66): Duradefekt rechts, keine Beurteilung der linken vorderen Schädelgrube.

Postoperativer Isotopentest (Abb. 11) vom 24. 11. 66: A. Bl. $\max.$ 25 Stunden, A. NAS. $\max.$ auf beiden Seiten eine bzw. zwei Stunden nach der Injektion. Alle Seitendifferenzen geringer als 50 %. Im zweiten Tupferpaar beträgt die Nasensekret/Serum-Relation 1,8 bis 2,3.

Beurteilung: Die niedrigen Nasensekret/Serum-Relationen, die bis auf ein einzelnes Liquorpaar weit unter eins liegen, sowie das Fehlen pathologisch verwertbarer Seitendifferenzen sprechen

gegen eine Liquorfistel.

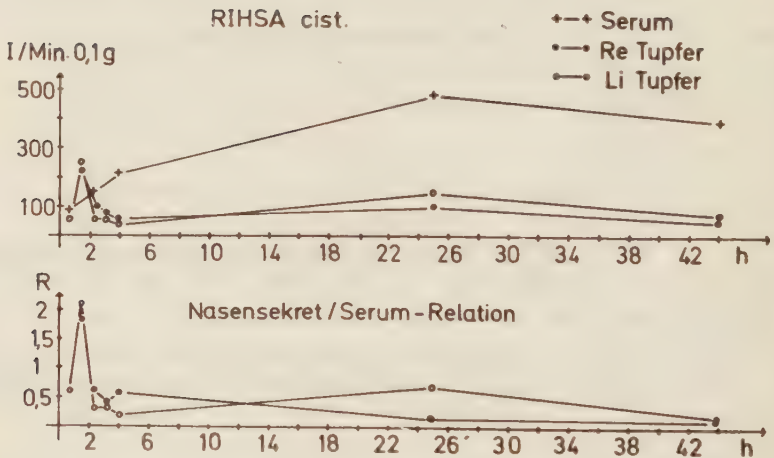


Abb. 11: Fall 7. Aktivitätskonzentrationen im Serum und Nasensekret nach cisternaler Applikation von RIHSA.

e. Untersuchungen mit J^{131} -RIHSA, cisternale Injektion, Patienten mit Liquorfistel

Fall 8: S. T., 40 J., klinische Diagnose: Ausgeprägte nasale Liquorrhoe. Präoperativer Isotopentest (Abb. 12) vom 17. 11. 66: A. Bl. _{max.} zwischen vierter und sechsundzwanzigster Stunde nach der Injektion. A. NAS. _{max.} links nach 45 Minuten, rechtes Maximum nach ca. 2 1/2 Stunden. Seiten-

differenz aller fünf Tupferpaare li re von über 1000 %, maximale Differenz im ersten Tupferpaar um einen Faktor von etwa 120. Die Werte der Nasensekret/Serum-Relation liegen rechts zwischen 1,9 und 262, links zwischen 13 und ca. 29 000.

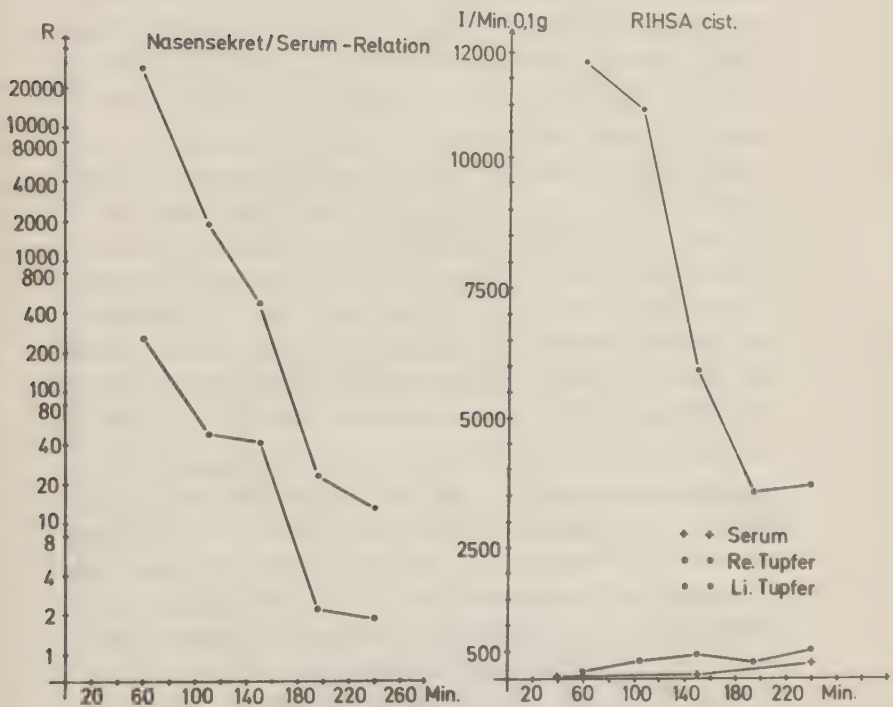


Abb. 12: Fall 8. Aktivitätskonzentration im Serum und Nasensekret nach cisternaler Applikation von RIHSA bei klinisch ausgeprägter nasaler Liquorrhoe.

Beurteilung: Die besonders frühe und starke Anreicherung des Nasensekretes im ersten Tupferpaar mit stark abfallenden Impulswerten der nachfolgenden Messungen, die ausgeprägte Seitendifferenz aller Tupferpaare und zuletzt die hohen Werte sämtlicher Nasensekret/Serum-Relationen sind eindeutige Kriterien und bestätigen die klinische Diagnose einer ausgeprägten linksseitigen Liquorfistel.

Fall 9: P. H., 61 J., klinische Diagnose: Frontale Schädelbasisfraktur links, Anosmie, fragliche Liquorfistel rechts. Operationsbefund (2. 3. 67): Umschriebener Duradefekt rechts, fraglicher Defekt links.

Präoperativer Isotopentest (Abb. 13) vom 22. 2. 67:
A. Bl. ^{max.} 28 Stunden post inject.. Erstes A. NAS. ^{max.} beiderseits 1 1/2 Stunden nach der Injektion, ein zweites Aktivitätsmaximum im Nasensekret beiderseits 29 Stunden nach der Injektion. Die maximale Seitendifferenz von 50 % liegt ebenfalls bei 29 Stunden, im übrigen Kurvenbereich sind alle Seitendifferenzen geringer als 20 %. In den ersten vier Stunden liegen die Nasensekret/Serum-Relationen zwischen 1,8 und 29.

Beurteilung: Wegen der relativ hohen Nasensekret/Serum-Relationen aller Messungen in den ersten vier Stunden und wegen des früh auftretenden Aktivitätsmaximums im Nasensekret ist trotz der fehlenden bzw. geringen Seitendifferenz ein Fistelvorgang in beide Nasengänge mit weitgehender Sicherheit anzunehmen. Wegen des höheren Anfangswertes der rechten Kurve scheint hier der Fistelvorgang gegenüber links verstärkt zu sein. Auffallend ist ein zweites Maximum beider Tupferkurven 29 Stunden nach der Injektion, und es stellt im Vergleich zu anderen Kurven eine Ausnahme dar. Allerdings sind diese Meßwerte wegen der hohen Serumaktivität resp. der niedrigen Nasensekret/Serum-Relation diagnostisch nicht verwertbar.

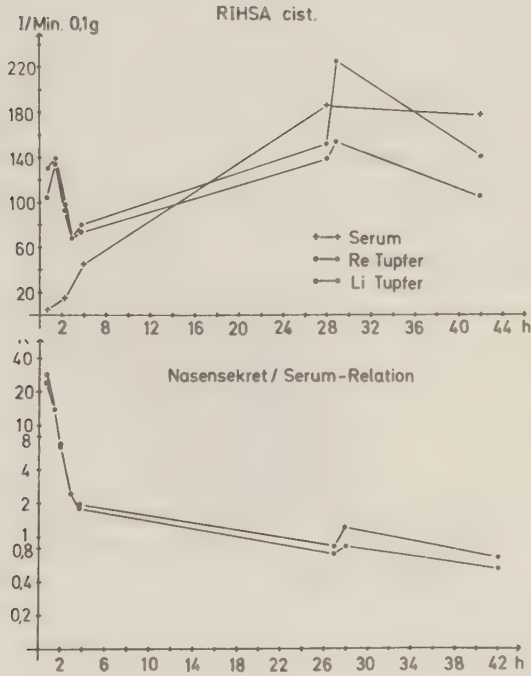


Abb. 13: Fall 9. Aktivitätskonzentration im Serum und Nasensekret nach cisternaler Applikation von RIHSA. Positives Testergebnis.

3) Szintigraphie

Durch die während des Isotopentestes angefertigten Szintigramme konnte die Durchmischung der Injektions-
substanzen im Liquorraum beobachtet werden.

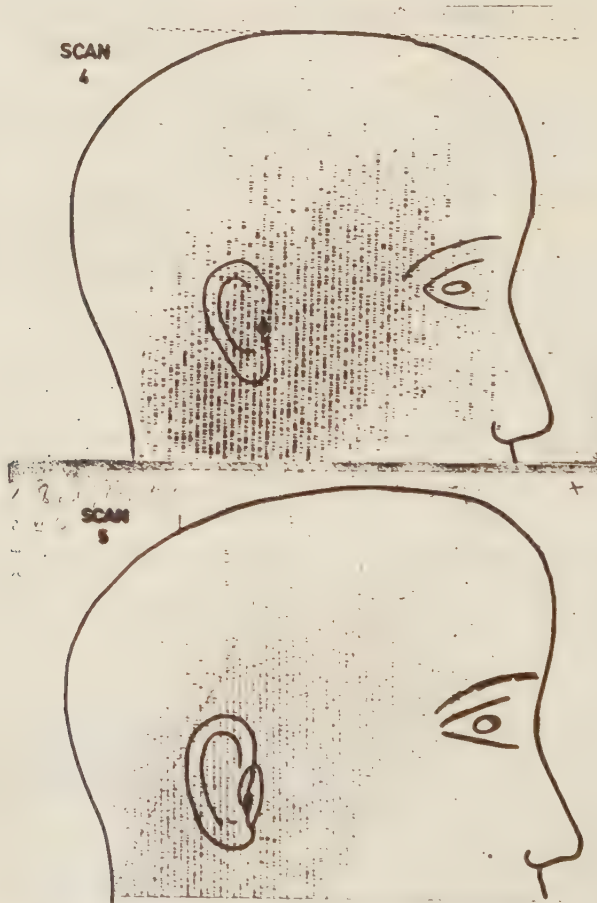


Abb. 14: Schädel-szintigramme. Verteilung der Radioaktivität im Liquorsystem 30 Minuten (Scan 4) und 75 Minuten (Scan 5) nach cisternaler Applikation von RIHSA.

Im Zusammenhang mit der Liquorfisteldiagnostik war die Frage von Bedeutung, in welcher Zeit das Isotopenmaterial von der Punktionsstelle - also von der cisterna cerebello-medullaris - in den übrigen Liquorraum gelangt. Von besonderer Bedeutung war die Frage, wann die Substanzen in den vorderen Bereich der basalen Schädelgrube gelangen. Die in Abb. 14 aufgeführten Szintigramme zeigen eine Aktivitätsanreicherung im Bereiche des Hirnstammes und ein Vorwandern der Radioaktivität bis in die vordere Schädelgrube ca. 30 Minuten nach cisternaler Applikation von RIHSA (Scan 4). Nach 75 Minuten ist ein allmähliches Auftreten der Aktivitäten auch über anderen Hirngebieten erkennbar (Scan 5).

V. Diskussion

- 1) Mit Tierexperimenten wurde die V e r t r ä g l i c h -
k e i t der mit J^{131} radioaktiv markierten Substanzen
Hippuran, Inulin, RIHSA und mit Chloramin-T präparier-
tem Humanalbumin überprüft. Die Substanzen wurden ci-
sternal, teilweise auch lumbal in den Liquorraum einge-
bracht. Die Applikation von mit Chloramin-T präparier-
tem Humanalbumin wurde nicht vertragen: Das Versuchs-
kaninchen verendete 90 Minuten nach der Injektion, nach-
dem es zu Krämpfen gekommen war. Die drei übrigen Prä-
parate ergaben keinerlei erkennbare Störungen.
Bei den Untersuchungen an Patienten wurde Hippuran und
RIHSA intravenös wie auch cisternal injiziert. Im er-
sten Kapitel wurde anhand von Literaturangaben beschrie-
ben, daß es nach intrathekalen Applikation von Farb-
stoffen zu schweren, teilweise irreversiblen Schäden
gekommen war. Im Gegensatz dazu ergaben sich in den
hier vorliegenden Untersuchungen nach der Applikation
von radioaktiv markierten Substanzen außer gelegent-
lichen Kopfschmerzen keinerlei Beschwerden. Die in we-
nigen Fällen aufgetretenen Kopfschmerzen könnten auf
die suboccipitale Punktion oder auf eine flüchtige
meningeale Reizung durch die applizierte Albuminmenge
(bis zu 0,8 ml) zurückgeführt werden. Die Strahlen-
wirkung der gewählten Aktivitätsmengen von 50 bis 80
 μ Ci J^{131} ist sehr gering und zu vernachlässigen.
- 2) Die Untersuchungen an der Patientenkontrollgruppe mit
i n t r a v e n ö s a p p l i z i e r t e m R I H S A
ergaben ein rasches Auftreten der Aktivitäten im
Nasensekret innerhalb der ersten 45 Minuten nach der
Injektion. Die Aktivitätskonzentration des Nasense-
kretes zeigte in den ersten fünf Stunden bei allen
Untersuchungen starke Schwankungen. Bei der gewählten
Methodik war in keinem Untersuchungsfall die A. NAS.

größer als die Aktivität im Serum bei intravenöser Injektion. Sie erreichte nur in drei Fällen, d.h. drei von 56 Einzelmessungen, die Konzentration des Serums und blieb sonst immer unter den Serumwerten.

Nach cisternaler Applikation der markierten Substanzen kam es zu einem Auftreten der Aktivitäten im Blute vom Injektionszeitpunkt an in Form einer konstant ansteigenden Kurve. Das Aktivitätsmaximum des Blutes wird nach Hippuranapplikation im Durchschnitt nach 40 Minuten resp. bei RIHSA nach 25 Stunden erreicht. Anschließend sinkt der Aktivitätsgehalt im Blut kontinuierlich ab. Vom Blut treten die Substanzen in das Nasensekret über, und zwar wiederum mit auffallend wechselnden Konzentrationen in den ersten fünf Stunden, während im weiteren Verlaufe nur sehr geringe Seitendifferenzen gemessen werden. Im Gegensatz zu den Untersuchungen nach i.v. Injektion ist nach der cisternalen Injektion die Aktivitätskonzentration im Nasensekret immer größer als im Serum.

Zu diesen relativ hohen Nasensekret/Serum-Relationen mit Werten über eins nach cisternaler Injektion kam es auch dann, wenn die Aktivitätsanreicherung des Nasensekretes durch einen Fistelvorgang ausgeschlossen werden konnte. Diese an normalen Patienten gefundenen Anstiege der Nasensekret/Serum-Relationen stellen einen wichtigen Nebebefund dar. Sie geben Veranlassung, physiologische Wege zwischen Liquorraum und Nasen-Rachenraum zu diskutieren, über die es vom Liquorraum aus zu einer Aktivitätsanreicherung im Nasensekret kommt. 1956 veröffentlichte AVTANDILOV Experimente, die Zusammenhänge zwischen dem Subarachnoidalraum und den Lymphgefäßen der Nasengänge aufzeigen. Es erscheint denkbar, daß solche Zusammenhänge auf die hier beschriebenen Untersuchungsergebnisse einwirken.

Von diesen unter physiologischen Bedingungen auftretenden Aktivitätskonzentrationen im Nasensekret ist die

Aktivitätsanreicherung bei pathologischen Zuständen, d.h. bei einem Fistelvorgang, abzugrenzen, worauf weiter unten eingegangen wird.

- 3) Die radioaktiv markierten Substanzen treten nach intrathekalen Applikation von RIHSA wesentlich langsamer ins Blut über als nach Applikation von Inulin oder Hippuran. Das Aktivitätsmaximum des Blutes wird nach Injektion von RIHSA ca. 24 Stunden später erreicht als bei Hippuran und Inulin. Damit besitzt das RIHSA **e i n e n e n t s c h e i d e n d e n V o r t e i l** vor den anderen Substanzen: Es verbleibt ein längerer Zeitraum mit verhältnismäßig geringen Aktivitätskonzentrationen im Blut und damit auch im Nasensekret, so daß der zusätzliche Einstrom von kleinen fistelbedingten Aktivitätsmengen besser gemessen werden kann. Hingegen gehen beim Inulin- oder Hippuran-Test kleine fistelbedingte Aktivitätsmengen in der rasch auftretenden hohen Aktivitätskonzentration im Nasensekret unter.
- 4) a. Der Versuch mit cisternaler Applikation von Hippuran war eine Meßreihe, bei der lediglich **q u a l i t a t i v e M e r k m a l e** zur Beurteilung wichtig schienen, so daß der Arbeitsaufwand relativ klein gehalten wurde. Zur Beurteilung bezüglich des Vorhandenseins oder des Ausschlusses einer Liquorfistel wurden folgende zwei Kriterien berücksichtigt:
 1. Der Zeitpunkt der maximalen Aktivität des Nasensekretes im Vergleich zum Zeitpunkt des Radioaktivitätsmaximums im Blut. Es wurde zunächst vermutet, daß frühzeitige, noch vor dem Blutmaximum auftretende Aktivitätsmaxima des Nasensekretes als positive Fistelzeichen zu deuten seien. Bei den Hippuranversuchen wurde jedoch ein so rasches Auftreten der Radioaktivität im Blut beobachtet, dass es nur bei klinisch stark ausgeprägter Liquorrhoe zu einer

Erscheinungsfolge - Aktivitätsmaximum des Nasensekretes vor dem des Blutes - kam. Weitaus häufiger setzte das Maximum der Nasensekretaktivität mit oder nach dem Blutmaximum ein. Aus den von den Kaninchenversuchen her bekannten Resorptionsverhältnissen von Inulin wurde analog auf ein gleiches Verhalten der Inulinaktivität im Nasensekret geschlossen.

2. Die Seitendifferenzen der Aktivität im Nasensekret, wobei erwartet wurde, daß eine Liquorfistel zu einer deutlichen Seitendifferenz führen müsse. Tatsächlich wurden aber große und unerwartete Schwankungen gemessen, die zu Fehldeutungen Anlaß geben könnten. Diese Erscheinungen wurden auf den unterschiedlichen Gehalt an aufgesaugtem Nasensekret bezogen, so daß sich die Notwendigkeit einer quantitativen Erfassung der Nasensekretmenge in den einzelnen Tupferpaaren ergab.
- b. Aus der unzureichenden Deutbarkeit dieser ersten Versuchsreihe mit Hippuran ging hervor, daß eine quantitative Untersuchungsmethode angestrebt werden mußte. Mit den "semiquantitativen" Untersuchungen konnten die Aktivitätsschwankungen allerdings nicht vollständig beseitigt werden. Andererseits wurde mittels der Gewichtsbestimmung ein wichtiges Kriterium, die weiter unten erläuterte Nasensekret/Serum-Relation, zur Auswertung der Testergebnisse gefunden. Die Gewichtszunahme der Tupfer wurde auf 10^{-4} g genau gemessen und die pro Minute registrierten Impulse auf eine Gewichtseinheit von 0,1 g bezogen. Die Vollblutproben und die Nasentupfer wurden in den Meßschälchen des Methandurchflußzählers voll ausgetrocknet, damit eine möglichst einheitliche Meßgeometrie gewährleistet wurde. Die Impulsrate der Vollblutproben wurde nach Nulleffekt - und Hämatokritkorrektur auf 0,1 ml Serum umgerechnet. Die Impuls-

rate des Nasensekretes wurde auf 0,1 g des gemessenen Gewichtszuwachses der Tupfer berechnet. Beide Werte schließlich wurden in Form einer Nasensekret/Serum-Relation für die zu beurteilenden Endwerte miteinander in Beziehung gesetzt. Für die Auswertung der Untersuchungsergebnisse stellten sich folgende Kriterien als entscheidend heraus:

- 1) Die Nasensekret/Serum-Relationskurve
- 2) Höhe und Häufigkeit der Seitendifferenz
- 3) Höhe und Zeitpunkt der Aktivitätsmaxima im Nasensekret

Zu 1): Die Nasensekret/Serum-Relationskurve gilt als wichtigster Gesichtspunkt bei der Auswertung der Untersuchungsergebnisse. Eine sicher pathologische Aktivitätsanreicherung im Nasensekret der betreffenden Seite wurde angenommen, wenn Nasensekret/Serum-Relationen von über 10, auch als Einzelwert, gemessen wurden. Werte zwischen drei und zehn gelten als Grenzbefunde, die nur dann als positives Fistelzeichen gedeutet werden, wenn mindestens drei Werte über drei beobachtet werden. Alle Relationswerte, die kleiner als drei sind, können nach der Auswertung der Untersuchungen an sieben gesunden Probanden vermutlich noch als physiologisch angesehen werden.

Zur exakten Abgrenzung der physiologischen Werte der Nasensekret/Serum-Relationskurve ist jedoch die Messung einer größeren Normal-Probanden-Zahl notwendig. In eindeutigen Fällen genügt allein die Aussage der Nasensekret/Serum-Relationskurve, um zu einer Diagnose zu führen. In schwierigen Fällen, etwa einer ganz geringgradigen Liquorfistel, führt die Aussage der Nasensekret/Serum-Relationen nur in Verbindung mit den unter 2) und 3) angeführten Kriterien zu einer sicheren Diagnose.

Zu 2): Seitendifferenzen von über 100 % oder Seitendif-

ferenzen mehrerer Werte über mindestens 50 % wurden ebenfalls als wichtige Kriterien, die auf einen Fistelvorgang hindeuten, angesehen.

Zu 3): Je früher das Aktivitätsmaximum der Tupferkurve nach der Injektion gemessen wird und je höher sein absoluter Wert liegt, umso mehr wird er als positives Fistelzeichen angesehen.

Mit Hippuran ergeben sich auf Grund der oben angeführten ungünstigen raschen Resorptionsverhältnisse und der dadurch bedingten rasch auftretenden hohen Serum- und Nasensekretaktivität mit den eben erläuterten semiquantitativen Untersuchungen keine verlässlichen Aussagen.

Die Untersuchungen mit der Testsubstanz RIHSA erzielten jedoch brauchbare Ergebnisse. Von den insgesamt 15 Untersuchungen mit cisternaler Applikation von RIHSA wurden mit der hier beschriebenen Methode drei Fälle eindeutig als Liquorfistel diagnostiziert. Als Beispiel seien die Untersuchungsfälle acht und neun in Abb. 12 bzw. 13 angeführt. Bei sieben Untersuchungen konnte eine Liquorfistel ausgeschlossen werden, bei zwei Fällen lagen Grenzbefunde vor, die eine sichere positive oder negative Aussage nicht erlaubten. Von methodisch entscheidender Bedeutung ist die Handhabung der Nasentupfer, die in der Nase vor Austrocknung durch die Atemluft verlässlich geschützt werden müssen, indem die Nasengänge verschlossen werden.

Doch auch bei Applikation von RIHSA und Berücksichtigung aller Gesichtspunkte, die zu einer Diagnose führen, lassen sich einige Schwierigkeiten nicht verkennen, die in manchen Fällen die Auswertung der Testergebnisse unsicher, wenn nicht unmöglich machen können. Der Isotopentest fällt, wie eingangs erwähnt, mit unter die Gruppe der Verfahren, bei denen, ähnlich wie bei den Farbstoffmethoden, Fremdstoffe intrathekal

appliziert werden, welche dann bei nasalem Liquor-
ausfluß in der abfließenden Flüssigkeit nachgewiesen
werden müssen. Ein solcher Nachweis setzt aber immer
eine Liquorrhoe zum Zeitpunkt der Untersuchung vor-
aus. Besonders die Fälle, die klinisch besonders
schwer zu beurteilen sind, zeichnen sich durch eine
unkontinuierliche Liquorrhoe aus und bedürfen gerade
deshalb zusätzlicher Untersuchungsmethoden. Die In-
kontinenz dieser Fisteln kann jedoch gerade die Ver-
fahren der Fremdstoffapplikation scheitern lassen,
wenn der Test in "trocknem" Intervall vorgenommen
wird. Es ist daher für ein gutes Testergebnis wichtig,
den Fistelvorgang gerade unmittelbar vor Beginn der
Untersuchung durch Kopftieflagerung, Pressen etc. zu
provozieren.

Trotz dieser Schwierigkeiten und dem nicht zu über-
sehenden personellen und zeitlichen Aufwand, der die
Übernahme des Testes als Routineverfahren erschwert,
bietet sich die Methode als zusätzlicher Hinweis an,
der nach unseren bisherigen Erfahrungen bei positi-
vem Untersuchungsergebnis eine verlässliche Operations-
indikation darstellt, bei negativem Ergebnis als er-
gänzender Befund bei der Ausschlußdiagnose einer Li-
quorfistel hinzugezogen werden kann.

VI. Zusammenfassung

Nach einem kurzen historischen Überblick über Diagnostik und Therapie der frontobasalen Liquorfistel werden die in der neueren Literatur beschriebenen diagnostischen Methoden aufgeführt. Aus der häufig unzureichenden Sicherheit der bekannten konventionellen Methoden resultiert die Aufgabenstellung, die Grundlagen für einen Isotopentest zu suchen, der nach intrathekalen Applikation einer radioaktiv markierten Substanz den Liquornachweis in den Nasengängen gestattet.

Folgende Ergebnisse liegen vor:

1. Handelsübliches J^{131} -markiertes RIHSA, Hippuran und Inulin sind in den notwendigen pharmakologischen Mengen und Aktivitäten gut verträglich. Mit der Chloramin-T-Methode markiertes J^{131} -RIHSA ist im Tierexperiment intrathekal nicht verträglich.
2. Intravenös appliziertes J^{131} -RIHSA und J^{131} -Hippuran tritt offenbar rasch in das Nasensekret über, zumindest lassen sich - soweit methodisch faßbar - schon in der ersten Nasensekretprobe (gesammeltes Sekret der ersten 45 Minuten) wie auch in den späteren Proben Aktivitätskonzentrationen messen, die annähernd gleich hoch sind wie im Blutserum.
3. Intrathekal appliziertes J^{131} -RIHSA und J^{131} -Inulin tritt in einer Normal-Patienten-Kontrollgruppe mit unterschiedlicher Geschwindigkeit in das Blut über und führt sodann ebenfalls zum Aktivitätsnachweis im Nasensekret; allerdings ist die Aktivitätskonzentration im Nasensekret dieser Kontrollgruppe höher als nach i.v. Injektion, und sie ist (mit der gewählten Meßmethode) auch höher als im Blutserum.
4. RIHSA ist wegen seiner längeren Verweildauer im Liquorraum pharmakodynamisch dem Hippuran und dem Inulin für die Testzwecke überlegen, weil der physiologische Akti-

vitätsübertritt aus dem Liquor in das Nasensekret via Blut langsamer erfolgt, wodurch der Nachweis von mit dem Liquor eingeströmter Aktivität erleichtert wird.

5. Die Ausgangswerte zur Beurteilung eines RIHSA-Liquor-fisteltestes sind erstens die Nasensekret/Serum-Relation, d.h. der Vergleich beider Aktivitätskonzentrationen im Nasensekret und Blutserum, und zweitens der Seitenvergleich der Aktivitätskonzentrationen im Nasensekret. Nasensekret/Serum-Relationen von höher als drei bis fünf und Seitenunterschiede von mehr als 100 % sind nach den bisherigen Erfahrungen als Kriterien für eine Liquorfistel anzusehen.
6. Ein negatives Testergebnis kann schon aus theoretischen Erwägungen einen intermittierenden Fistelvorgang nicht ausschließen, wird aber als unterstützender Befund bei der Ausschlußdiagnose verwertet.
7. Die Methodik besteht darin, daß nach cisternaler Injektion von 50 bis 80 $\mu\text{Ci } \text{J}^{131}$ -RIHSA geeignete Presswattestückchen in die Nasengänge eingeführt, vor Austrocknung durch die Nasenluft geschützt und nach ca. einer Stunde auf Gewichts-Aktivitätszuwachs gemessen werden. Zur Herstellung einer Nasensekret-Serum-Relations-Kurve wird gleichzeitig Blut entnommen und diese Meßprozedur anschließend am gleichen Tag, wie auch am nächsten Tag jeweils zweimal wiederholt. Die Kurven werden nach den oben aufgeführten Kriterien beurteilt.

VII. Literaturverzeichnis

1. ADSON, A.W. u.
KALLE u. DUBOS:
Cerebrospinal rhinorrhoea.
Surgical repair of craniosinus
fistula.
Ann. Surg. 114, 697-705, (1941)

2. ADSON, A.W. u.
UIHLEIN, A.:
Repair of defects in ethmoidal
and frontal sinuses resulting
in cerebro-spinal rhinorrhoea.
Arch. Surg. Chicago 58, 623-
634 (1949)

3. AUBRY, M. u.
CHAUSSE, C. u.
GEORGES, M.:
Fracture microscopique bilate-
rale du labyrinthe.
Les Annales d'Oto-Laryngologie
73, 583 (1956)

4. AVTANDILOV, G.G.:
Zum Problem des Zusammenhanges
des Subarachnoidalraumes des
Gehirnes mit dem lymphatischen
System der Nasenhöhle.
Vetnik Oto-rhino-laryngologie
18, 31 (1956)

5. BECK, K. u.
MARX, H.:
Über Liquorrhoe nasalis.
Ztschr. für Laryngologie,
Rhinologie und Otologie 23, 243
(1932)

6. BIDLOO:
De causis et sedibus morborum
I, XV, 21, Venedig 1761, zit.
n. THUN.

7. BÖNINGHAUSEN, H.G.: Behandlung der Schädelbasis-
brüche.
Frankfurt 1960, Georg Thieme
Verlag, Stuttgart

8. CAIRNS, H.: Injuries of the frontal and
ethmoidal sinuses with spe-
cial reference to cerebrospi-
nal rhinorrhoea and aroceles.
J. Laryngol. and Otology 52,
589 (1937)

9. CRANDALL, P.H.: Posttraumatic cranial defects
in the anterior fossa.
Amer. J. Surg. 93, 517-524
(1957)

10. CROW, H.J. u.
 KEOGH, C. u.
 NORTHFIELD, D.W.C.: The localisation of cerebro-
spinal fluid fistula.
The Lancet 271, 325 (1956)

11. DANDY, W.E.: Pneumocephalus.
Arch. Surg. 49, 75 (1944)

12. DANDY, W.E.: Treatment of rhinorrhoea and
otorrhoea.
Arch. Surg. 49, 75 (1944)

13. DENECKE, H.J.: Hals-Nasen-Ohrenklinik, 6, 152
(1956/1958)

14. DOHLMANN, G.: Spontaneous cerebrospinal
rhinorrhoea.
Acta Otolaryngologica Suppl.
67, 20 (1948)

15. ECKER, A.: Cerebrospinal rhinorrhoea by way of Eustachia Tube; report of cases with dural defect in middle or posterior fossa. J. Surg. 4, 177-178 (1947)

16. ENTZIAN, W. u.
DOHR, H.: Über die Jod-131-Markierung von Albumin durch Chloramin-T mit hoher Ausbeute. Atompraxis 12, Heft 10 (1966)

17. ERDHEIM, DAVIDS,
FRIEDMANN, WOLLENBERG,
LOCKE, BREGMANN: Zit. n. HÖRBST

18. ESCHER, F.: Spontane cerebrospinale Rhinorrhoe bei basaler intrasphenoidal-er Encephalocele. Arch. f. Ohrenheilk. 152, 56-67 (1943)

19. EYCK, M. van u.
MARTIN, P.: Les rhinorreées céphalorashiennes non traumatiques. Les Annales d'Oto-Laryngologie 73, 906 (1956)

20. GHOURALAL, S.,
MYERS, P.W. u.
CAMPBELL, E.: Persistent cerebrospinal rhinorrhoea originating in a fracture through the petrous bone and cured by muscle graft. Report of a case. J. Neurosurg. 13, 205 (1956)

21. GRAHAM, T.O.: Cerebrospinal rhinorrhoea. J. Laryng. and Otology 52, 344-347 (1937)

22. GREENWOOD, F. C.,
HUNTER, W.M. u.
GLOVER, J.S.:
The Preparation of ^{131}J -Labelled
Human Growth Hormone of High
Specific Radioactivity.
Biochem. J. 89, 114 (1963)
23. GROTE, W.:
Traumatische frontobasale Li-
quorffisteln.
Der Chirurg 37, 102 (1966)
24. HIRSCH, O.:
Verschluss der traumatischen
nasalen Liquorrhoe auf endo-
nasalem Wege.
Mschr. f. Ohrenheilk. u. Laryn-
gologie 85, 37 (1951)
25. HÖRST, L.:
Über Liquorrhoe.
Mschr. f. Ohrenheilk. 81, 505,
636 (1947)
26. HOFFMANN:
Über spontane Liquorrhoe nasa-
lis.
Dissertation, Frankfurt 1940,
zit. n. TÖNNIS u. FROWEIN
27. JENSEN, H.P.,
GERLACH, J. u.
SPULER, H.:
Nil nocere!: Gefahren der Farb-
stoffinjektionen in den Liquor-
raum.
Münch. Med. Wschr. 23, 1081-
1084 (1962)
28. JUNGSMANN, A. u.
PEYSER, E.:
Roentgen Visualisation of cere-
brospinal fluid with contrast
medium.
Radiology 80, 92-95 (1963), zit.
n. TENG, P.

29. KELLER, H. u.
BRUHN, H.D.:
Eine einfache Methode zur Diagnose der Liquorfistel.
Dtsch. Med. Wschr. 89, 1384-1385 (1964)

30. KLINE, J.C.,
PULETTI, F.,
BENNETT, M. u.
CAMERON, J.R.:
The detection and localisation of cerebrospinal fluid fistula.
J. Nuclear Med. 5, 376-377 (1964)

31. LEWIN, W.:
Cerebrospinal fluid rhinorrhoea in closed injuries.
Brit. J. Surg. 62, 1-18 (1954)

32. LOFTUS, J.E.:
Laryngoskop 33, 617 (1923), zit. n. HÖRBST

33. MESZÖLY, E.:
Ein durch Liquorrhoe nasalis diagnostizierter Fall von Felsenbeinbruch.
Mschr. f. Ohrenheilk. 79/80, 172 (1946)

34. MIODONSKY, J.:
The determination of the site in liquorrhoea nasalis.
Acta Otolaryngologica 47, 262 (1957)

35. NOVOTNY, O.:
Über die offene Versorgung Stirnbeinverletzter mit Duraeröffnung.
Mschr. f. Ohrenheilk. und Oto-Rhinologie 85, 37 (1951)

36. PAGETS, BRUZZONE,
LOFTUS, WATSON u.
PHILIP:
Zit. n. HÖRBST

37. RIECHERT, T.: Die posttraumatische nasale Li-
quorrhoe.
Münch. Med. Wschr. 99, 654
(1957)
38. SHEA, JOHNS,
LEARMOTTE, WATSON: Zit. n. HÖRBST
39. SCHEPPEGRELL, W.: Case of recurrent headache, each
attack being relieved by the dis-
charge through right nostril of
a fluid from the cranial cavity.
J. Amer. Med. Ass. 38, 480,
Chicago 1898
40. SCHÖNBAUER u.
BRUNNER, H.: Zur Behandlung der Schädelbasis-
fraktur.
Arch. klin. Chir. 116, 297 (1921)
41. TEACHENOR, F.R.: Intracranial complications of
fracture of skull involving fron-
tal sinus.
J. Amer. Med. Ass. 88, 987
(1927)
42. TENG, P. u.
EDALATPOUR, M.: Cerebrospinal fluid rhinorrhoea
with demonstration of craniona-
sal fistula with Panthopaque.
Radiology Vol. 81, No. 5, 802,
806 (1963)
43. THOMPSON, S.S.: The spironal fluid.
Cassel u. Co. pp. 140, London
1899

44. THOMPSON⁷, MIGNON,
FRANKE, WIGOUROUX: Zit. n. HÖRBST
45. THUN, E.: Die nasale Liquorffistel, ihre
Genese, Diagnostik und Therapie.
Inaugural-Dissertation, Köln,
1960
46. TÖNNIS, W.: Über die Klinik der offenen und
gedeckten Hirnverletzungen.
Ztbl. Neurol. 113, 12 (1951)
47. TÖNNIS, W. u.
FROWEIN, R.A.: Liquorffisteln und Pneumato-
zellen.
Ztbl. für Neurochirurg. 12,
323-347 (1952)
48. WAPPENSCHMIDT, J. u.
GROTE, W.: Zur Klinik und Behandlung fron-
tobasaler Liquorffisteln.
Der Chirurg 29, 369-376 (1958)
49. WILCKE, O.: Isotopendiagnostik in der
Neurochirurgie.
Acta Neurochirurgica, Suppl. XV,
107-109 (1966)
50. VOGEL, K.: Zur Lokalisation und Behand-
lung der nasalen Liquorrhoe.
HNO-Wegweiser 4, 159 (1953/54)

Herrn Prof. Dr. P. RÖTTGEN und Herrn Prof. Dr. Dr. WÜLLENWEBER danke ich vielmals für die Arbeitsmöglichkeit und Überlassung der für die Untersuchungen notwendigen Klinikeinrichtungen.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. ENTZIAN für die Überlassung des Themas und für die jederzeit freundliche Unterstützung sowie für viele wertvolle Ratschläge bei der Ausführung der Arbeit.

Lebenslauf

Am 30. 4. 1938 wurde ich als drittes Kind meines Vaters, des Chemikers Dr. Friedbert Ritter und meiner Mutter, Margarethe Ritter geb. Ritter, in Piesteritz bei Wittenberg geboren.

Nach der Flucht vor den Russen 1945 trat ich Ostern 1946 in die Volksschule ein und legte Ostern 1960 an dem Ernst-Kalkuhl-Gymnasium in Oberkassel bei Bonn das Abitur ab.

Im Wintersemester 1961/62 wurde ich an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität in Bonn immatrikuliert. Nach anfänglichem Landwirtschaftsstudium legte ich am 11. Mai 1963 das Vordiplom in der Landwirtschaftlichen Fakultät ab. Im folgenden Sommersemester 1963 wechselte ich zur Medizinischen Fakultät und bestand im Frühjahr 1965 das Physikum. Nach weiteren sechs Semestern Studium an der Universität Bonn beendete ich das Medizinische Staatsexamen am 11. Juli 1968.

Vom Oktober 1968 bis Mai 1969 arbeitete ich als Medizinalassistent an der Medizinischen Universitäts-Poliklinik in Bonn.

